

Les rythmes biologiques permettent aux organismes de s'adapter aux variations environnementales périodiques, mais également d'anticiper ces variations. De nombreuses fonctions biologiques suivent un rythme nycthéméral, qui s'exprime lors de l'alternance jour/nuit. Les cycles circadiens, rythmes dont la période (durée du cycle complet) est de $24\text{h} \pm 4\text{h}$, permettent l'adaptation d'un organisme vivant aux variations des facteurs environnementaux, en particulier la photopériode. De nombreuses fonctions physiologiques et variables biologiques connaissent des variations endogènes de leurs rythmes (température corporelle, cycle activité-repos, sécrétion du cortisol, etc.) (Perreau-Lenz et al., 2004). La synchronisation de la saisonnalité de la reproduction dépend de nombreux facteurs environnementaux, parmi lesquels la photopériode est la plus importante. La photopériode est traduite chimiquement au niveau du système nerveux central par la durée de sécrétion nocturne d'une hormone, la mélatonine. La sécrétion de la mélatonine est un de ces rythmes circadiens et le marqueur principal de l'horloge circadienne.

Physiologie de la mélatonine

En 1958, Lerner et ses collaborateurs ont montré que des extraits de glande pinéale bovine produisaient un éclaircissement de la peau chez les grenouilles et les lézards, suite à l'agrégation des granules de mélanine. La nouvelle hormone de ce fait fût appelée mélatonine. La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine, est synthétisée et sécrétée par la glande pinéale uniquement la nuit (Pour revue: Borjigin et al., 1999; Cardinali, 1981; Reiter, 1991). Depuis sa découverte, de nombreuses études ont permis d'identifier les cibles cérébrales ainsi que les effets physiologiques associés à la mélatonine. De nombreux rôles lui sont attribués, le principal étant son implication dans la synchronisation des rythmes circadiens et circannuels, en particulier pour traduire au niveau central la durée de la nuit.

1.1. L'hormone

1.1.1. Transmission de l'information lumineuse en rythme de sécrétion de mélatonine chez les mammifères

La glande pinéale, ou épiphyse, est une structure cérébrale unique et médiane, innervée par de nombreuses fibres nerveuses. La principale, étant la voie nerveuse multi-synaptique reliant la rétine à la glande pinéale en passant notamment par les noyaux suprachiasmatiques (NSC),

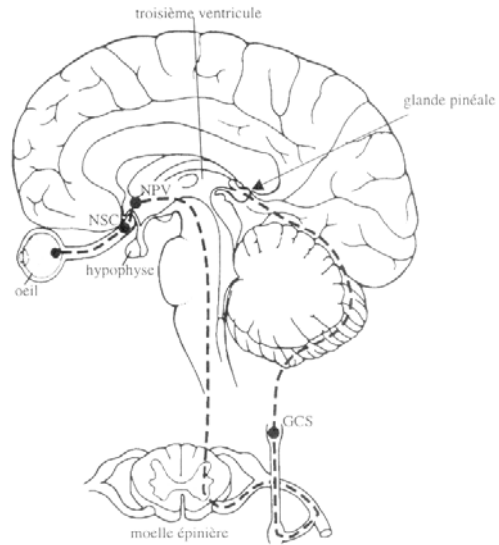


Figure 1 : Voies nerveuses par lesquelles l'information lumineuse perçue par la rétine parvient à la glande pinéale. NSC : noyaux suprachiasmatiques, NPV : noyau paraventriculaire, GCS : ganglion cervical supérieur. D'après Tamarkin *et al.*, *Science*, 1985, vol 227.

sièges de l'horloge biologique interne (Tamarkin et al., 1985). Le parcours de l'information photique peut se diviser en plusieurs étapes. Dans un premier temps, le message nerveux est transmis de la rétine jusqu'aux NSC. Dans un second temps, l'information est véhiculée jusqu'à la glande pinéale via différents noyaux hypothalamiques et extra-hypothalamiques (Figure 1).

1.1.1.1. Le tractus rétino-hypothalamique

Chez les mammifères, la rétine participe majoritairement à la perception de l'information lumineuse. Le signal perçu par la rétine est alors transmis directement aux NSC principalement via le tractus rétino-hypothalamique (Moore, 1995; Moore and Lenn, 1972). La population de cellules photosensibles qui captent les photons s'est élargie au-delà des cônes et des bâtonnets (Lucas et al., 1999), à une sous-population de cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles. Ces cellules ganglionnaires rétinienne expriment un photopigment, la mélanopsine, en réponse à une stimulation lumineuse (Hattar et al., 2002). Ces cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles participent à la détection de l'irradiance, correspondant à l'intensité de la lumière ambiante mais pas à la détection de l'image (Pour revue: Peirson et al., 2009; Thapan et al., 2001). Les cellules ganglionnaires rétinienne se projettent vers les noyaux suprachiasmatiques. Les principaux neurotransmetteurs de la voie rétino-hypothalamique sont le glutamate et le PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) (Pour revue: Hannibal, 2002).

Une autre voie nerveuse, permettant le cheminement de l'information photopériodique, relie la rétine aux noyaux suprachiasmatiques via le feuillet intergénéculé latéral du thalamus, appelé tractus géniculo-hypothalamique. Les neurotransmetteurs impliqués sont l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le neuropeptide Y (NPY), l'enképhaline et la neurotensine (Card and Moore, 1982; Moore and Speh, 1993; Morin, 1992; Morin and Blanchard, 2001). Avant d'atteindre les NSC de l'hypothalamus, l'information photique peut également transiter via le noyau du raphé où la sérotonine est le neurotransmetteur principal (Pickard, 1982).

1.1.1.2. Les noyaux suprachiasmatiques et les gènes de l'horloge

Les NSC sont une structure paire de l'hypothalamus antérieur située au dessus du chiasma optique et de part et d'autre du troisième ventricule au niveau du récessus pré-optique. Cette structure est considérée comme le générateur central des rythmes circadiens (Reppert et al., 1981). En effet, des lésions des NSC entraînent la disparition de quelques rythmes circadiens, tels que le rythme de sécrétion de la MLT (Tessonnaud et al., 1995) alors que la

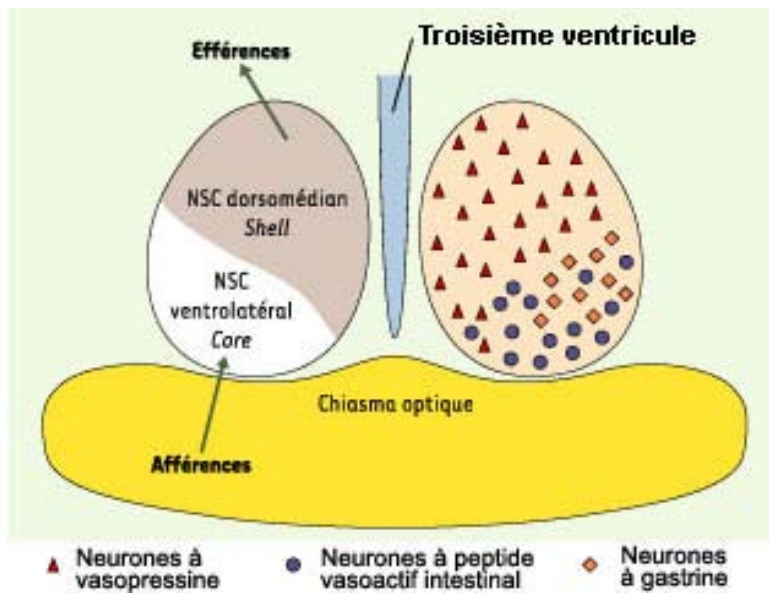


Figure 2 : Schéma simplifié de l'organisation morphofonctionnelle et neurochimique des noyaux suprachiasmatiques. D'après Dardente et Cermakian, Médecines/Science, Volume 21, numéro 1 (Janvier 2005)

transplantation des NSC fœtaux restaure la rythmicité circadienne des animaux avec les caractéristiques du rythme du donneur (LeSauter and Silver, 1998; Turek et al., 1984).

Ces noyaux présentent une organisation caractéristique retrouvée chez tous les mammifères. Schématiquement, la partie dorso-médiane, appelée également coquille (ou shell), est à l'origine de la plupart des efférences des NSC et la partie ventro-latérale, appelée cœur (ou core), est impliquée dans l'intégration des signaux photiques et non-photiques puisqu'elle reçoit les afférences des NSC (Figure 2). Ces deux zones présentent un phénotype neuropeptidique spécifique. Au niveau de la coquille, sont présents des neurones à vasopressine, alors que des neurones à peptide vasoactif intestinal (VIP pour vasoactive intestinal peptide) et à peptide libérant la gastrine sont détectés dans le cœur (Dardente and Cermakian, 2005).

Chez les mammifères, il a été montré que les NSC possèdent un rythme endogène circadien (Pour revue: Ralph and Hurd, 1996; Turek, 1998). Le mécanisme générateur des rythmes circadiens est intrinsèque à chaque cellule des NSC. Il est admis que chaque neurone des NSC correspond à une unité rythmique avec son propre rythme d'oscillation synchronisé avec celui des neurones voisins (Reppert and Weaver, 2001; Welsh et al., 1995). Afin de suivre l'oscillation individuelle de ces cellules, les neurones des NSC ont été transfectés avec un gène rapporteur codant pour une protéine « horloge », PER2 fusionnée à la luciférase. Ainsi il est possible de suivre les oscillations circadiennes d'expression de gènes « horloge » mais aussi les oscillations circadiennes de décharges neuronales générées par les neurones des NSC en culture (Liu et al., 2007; Welsh et al., 2010). Des études mesurant l'expression des protéines « horloges » et l'activité électrique des NSC suggèrent, que contrairement au cœur, la coquille possède une rythmicité (Aton et al., 2006). Ces résultats donnent une idée de la complexité des mécanismes mis en jeu lors de la synchronisation des NSC et focalisent l'attention sur l'importance de l'organisation de ces noyaux. La nécessité d'une communication entre les parties ventrolatérale et dorsomédiane dans la synchronisation de l'horloge a été proposée (Yan and Silver, 2002). L'information lumineuse permet de synchroniser cette activité oscillatoire exactement sur 24h. Cette horloge biologique interne repose sur la régulation synchrone de gènes appelés « gènes horloges ». Des études récentes ont permis d'établir un modèle précisant la contribution de ces gènes dans l'horloge (Figure 3). Ce modèle se base sur des boucles de rétro-contrôle positives et négatives qui mènent à l'établissement d'un rythme des niveaux d'expression des ARNm et des protéines de

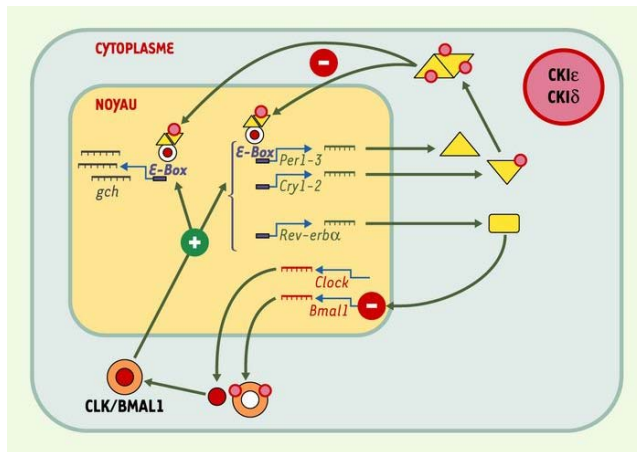


Figure 3 : Schéma simplifié des mécanismes moléculaire de l'horloge circadienne. **Per1-3** : gènes Period, **Cry1-2** : gènes Cryptochromes, **Rev-erba** : gène codant pour un membre de la famille des récepteurs nucléaires orphelins, **Clock** : gène Clock, **Bmal1** : gène codant pour brain and muscle ARNT-like protein 1, **CLK/BMAL1** : hétérodimère de protéines Clock et Bmal1, **gch** : gènes codant pour l'horloge. D'après Dardente et Cermakian, Médecines/Science, Volume 21, numéro 1 (Janvier 2005)

l'horloge. Les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 agissent comme des régulateurs positifs, alors que les protéines PERIOD (PER1, PER2 et PER3) et les protéines CRYPTOCHROME (CRY1 et CRY2) agissent comme des régulateurs négatifs. Un hétérodimère CLOCK/BMAL1 se forme et est transporté dans le noyau où il agit comme stimulateur de la transcription de gènes possédant des motifs ε -box dans leur promoteur. Les gènes Period (Per1-3), Cryptochromes (Cry1-2) et Rev-erba (codant pour un membre de la famille des récepteurs nucléaires orphelins) possèdent ces motifs particuliers dans leur promoteur. Les protéines PER et CRY s'hétérodimérisent et sont à leur tour transloquées dans le noyau afin de réprimer l'activité transcriptionnelle du complexe CLOCK/BMAL1. La protéine Rev-erba agit comme inhibiteur de la transcription du gène Bmal1, alors qu'un autre récepteur nucléaire ROR α l'inhibe. Les translocations nucléaires ainsi que la stabilité des dimères sont dépendantes des modifications post-traductionnelles, en particulier des phosphorylations par diverses kinases (comme les caséines K I δ et I ε). Le dimère CLOCK/BMAL1 stimule également la transcription d'autres gènes possédant des motifs ε -box dans leur promoteur; l'expression de ces gènes est contrôlée par l'horloge ce qui assurent les sorties physiologiques de celle-ci. Les études sur cette boucle de régulation sont très récentes, et par conséquent, le rôle de certaines protéines reste encore à élucider (ROR α , DEC1-2, TIM, NPAS2 et BALM2).

1.1.1.3. Le relais hypothalamo-pinéalien

Les neurones des NSC se projettent d'une part vers la glande pinéale, pour réguler la sécrétion de la mélatonine et d'autre part, vers l'axe hypophyso-surrénalien en vue de moduler la sécrétion de corticostérone. La projection hypothalamo-pinéalien nous intéresse plus particulièrement puisqu'elle est impliquée dans la régulation de la sécrétion de la mélatonine. Les fibres issues des NSC se projettent donc vers la glande pinéale en passant par les noyaux paraventriculaires hypothalamiques. Ces noyaux paraventriculaires correspondent à un relais essentiel de l'information lumineuse, puisqu'une lésion de ceux-ci entraîne l'abolition, dans la glande pinéale, du rythme de synthèse de la mélatonine. Le GABA, et le VIP sont retrouvés à ce niveau comme neurotransmetteurs (Kalsbeek et al., 1995; Moore and Speh, 1993; van der Beek et al., 1994). Après avoir transité par les noyaux paraventriculaires, le message nerveux est conduit jusqu'aux noyaux intermedio-latéraux de la moelle épinière thoracique, pour revenir ensuite aux ganglions cervicaux supérieurs. Finalement, l'information est transmise via les neurones sympathiques postganglionnaires du nerf marginal, à la glande pinéale. La

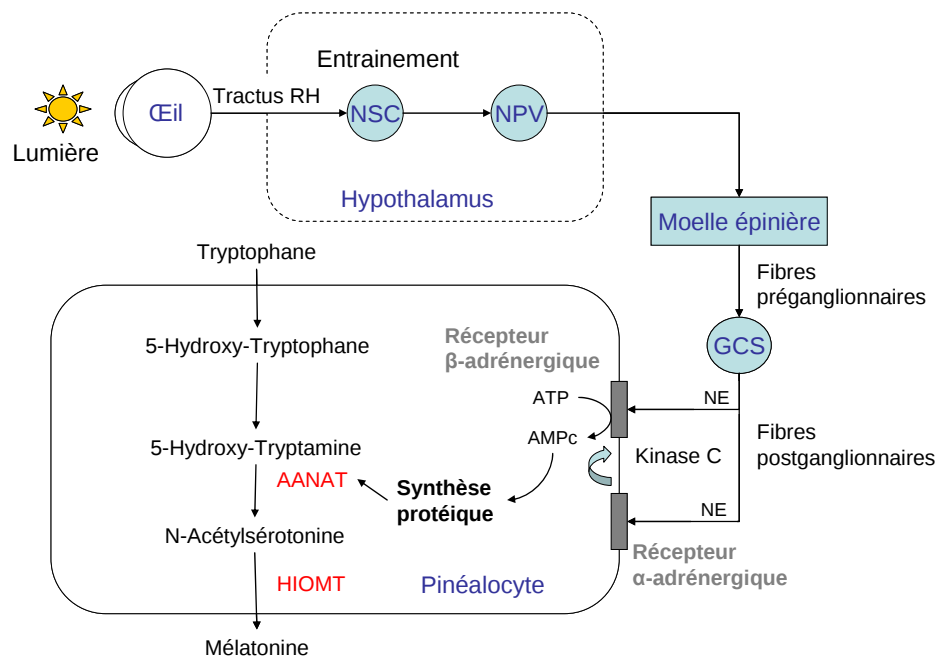


Figure 4: Représentation schématique de la transmission de l'information lumineuse en rythme de sécrétion de mélatonine chez les mammifères. Tractus RH : Tractus rétino-hypothamique, NSC : noyaux suprachiasmatiques, NPV : noyaux paraventriculaires, GCS : ganglions cervicaux supérieurs, NE : norépinéphrine, ATP : adénosine triphosphate, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, AANAT : arylalkylamine N-acétyl-transférase, HIOMT : hydroxyindole-O-méthyltransférase.

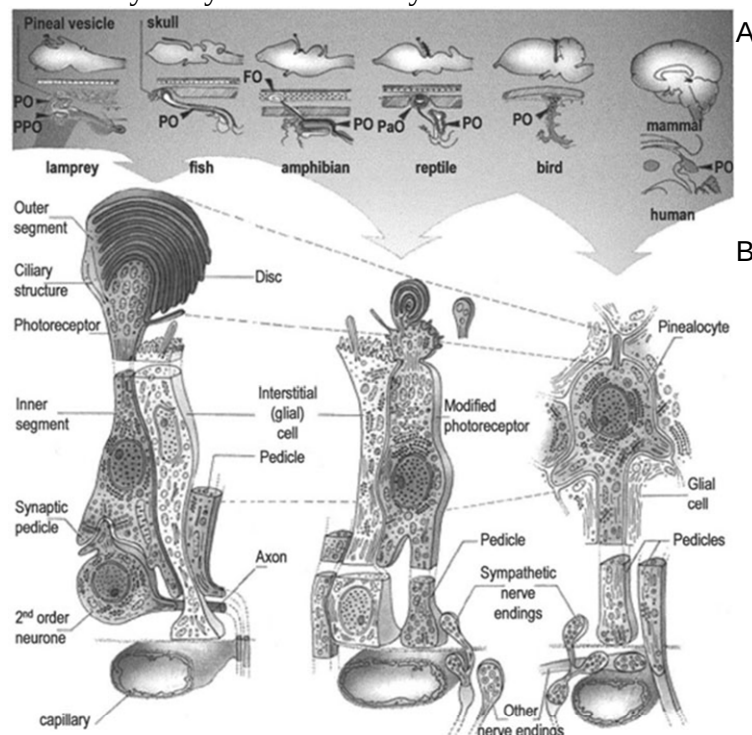


Figure 5: Evolution de la glande pinéale chez les vertébrés. A) Localisation anatomique de la glande pinéale dans le cerveau des vertébrés (en noir). B) Types cellulaires de l'épithélium dans différents modèles allant du poisson aux mammifères. FO: organe frontal, PaO: organe pariétal, PO: organe pinéal, PPO: organe parapinéal. D'après Falcon et al., 2009

norépinéphrine relarguée par ces fibres ganglionnaires active les récepteurs α_1 et β_1 adrénergiques des pinéaloctes, induisant la production de seconds messagers comme l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) ainsi que l'activation de l'arylalkylamine N-acétyl-tranféroase (AANAT), enzyme limitante à la synthèse de la mélatonine (Figure 4).

1.1.1.4. La glande pinéale

La glande pinéale est une évagination du toit du diencéphale. Sa morphologie et sa position anatomique sont assez différentes d'une espèce à une autre mais l'origine embryonnaire est commune (Vollrath, 1979) (Figure 5). Chez les mammifères, elle est composée en majorité de cellules neuro-endocrines, les pinéaloctes, qui ne sont pas directement photosensibles mais qui possèdent de nombreux photorécepteurs, comme la rhodopsine-kinase (Zhao et al., 1999), l'opsine (Foster et al., 2003) et l'antigène-S (Mirshahi et al., 1984). La glande pinéale est composée également d'une faible proportion de cellules gliales, de neurones et de cellules phagocytaires. Chez les vertébrés inférieurs, la glande pinéale est photosensible.

Ce tissu est hautement vascularisé (Duvernoy et al., 2000). La mélatonine est directement relarguée dans la circulation sanguine et dans le liquide cérébro-spinal.

1.1.2. Synthèse de la mélatonine par la glande pinéale

La mélatonine est synthétisée à partir d'un acide aminé précurseur, le L-tryptophane. Ce précurseur est d'abord hydroxylé par une enzyme, la tryptophane hydroxylase (TPH) et ensuite décarboxylé pour donner la sérotonine (5HT, 5-hydroxytryptophane). La sérotonine est ensuite N-acétylée par l'arylalkylamine N-acétyl-tranféroase (AANAT, (Iuvone et al., 2005) et convertie en mélatonine par l'hydroxyindole-O-méthyltransféroase (HIOMT) (Bernard et al., 1995) (Figure 6). La synthèse de la mélatonine est limitée par l'activité de ces trois enzymes : la TPH, l'AANAT et l'HIOMT. La TPH contrôle la disponibilité de la sérotonine alors que l'AANAT et l'HIOMT régulent la synthèse de mélatonine à partir de sérotonine. Ces enzymes sont soumises à de nombreuses régulations (Pour revue: Simonneaux and Ribelayga, 2003).

1.1.2.1. La TPH

La tryptophane hydroxylase, TPH, enzyme mitochondriale, transforme le L-tryptophane en 5-hydroxytryptophane. La localisation de cette enzyme est restreinte à des tissus capables de synthétiser la sérotonine, comme la glande pinéale et la rétine (Malek et al., 2005). Dans ces tissus, l'expression des ARNm de la TPH et l'activité de celle-ci suivent un rythme circadien,

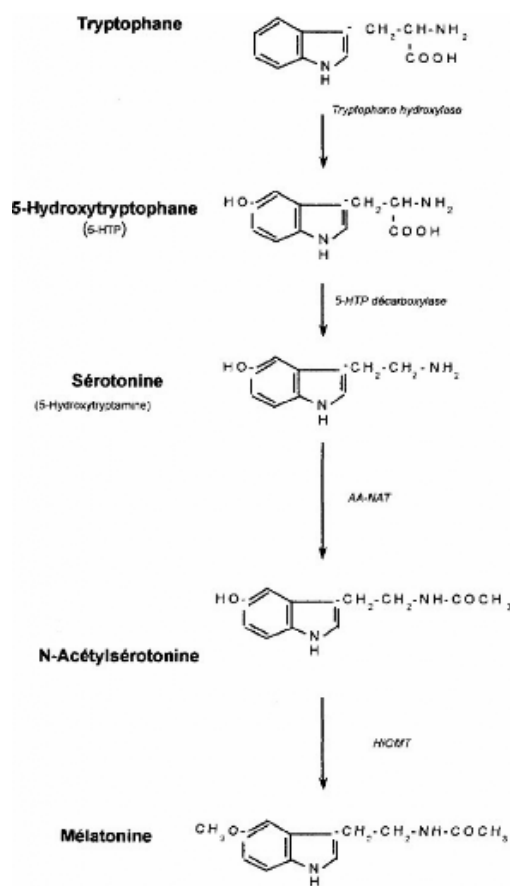


Figure 6 : Voie de synthèse de la mélatonine (Thèse : Tritschler L, 2006). **AANAT** : arylalkylamine N-acétyl-tranférase, **HIOMT** : hydroxyindole-O-méthyltransférase.

avec l'apparition d'un pic au cours de la nuit (Sugden, 2003) coïncidant avec le pic de la mélatonine.

1.1.2.2. L'AANAT et la HIOMT

Plusieurs réactions enzymatiques sont nécessaires pour synthétiser la mélatonine à partir de la sérotonine. Premièrement, l'AANAT acétyle la sérotonine en N-acétyl-sérotonine. Son activité suit rigoureusement le rythme circadien, c'est pour cette raison que son activité est considérée comme limitante à la synthèse de la mélatonine (Pour revue: Klein, 2007). La seconde étape correspond au transfert d'un groupement méthyl sur le groupement 5-hydroxy de la N-acétyl-sérotonine via l'enzyme HIOMT (Figure 6). L'activité de celle-ci connaît une variation lumière/obscurité moins ample que l'activité de l'AANAT.

Ces deux enzymes sont communes à l'ensemble des mammifères. Cependant, leur mode de régulation montre des différences selon les espèces (Stehle et al., 2001). Des approches moléculaires récentes ont mis en évidence des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels régulant l'AANAT. Chez les rongeurs, la libération par le système sympathique de norépinéphrine durant la nuit stimule les récepteurs α_1 et β_1 -adrénergiques des pinéaloctes et induit une augmentation du niveau intracellulaire de l'AMPc (Vanecek et al., 1985). Ce second messenger induit la phosphorylation de l'élément de réponse liant l'AMPc (CREB ou c-AMP-response element-binding) via l'activation de la protéine kinase A (PKA). L'élément de réponse CREB phosphorylé se lie au promoteur du gène de l'AANAT et initie ainsi la transcription de cette enzyme. Deux heures après le début de la nuit, l'expression des ARNm de l'AANAT augmente, suivie de l'augmentation du niveau de la protéine et de l'activité de l'enzyme. Dans le modèle rongeur, la régulation de la synthèse de la mélatonine repose majoritairement sur ces mécanismes transcriptionnels (Figure 7A). Au contraire, chez les ongulés et les primates, la régulation de l'AANAT est exclusivement portée par des mécanismes post-traductionnels. En effet, l'AANAT est synthétisée de façon constitutive. La régulation de la quantité d'enzyme présente à l'intérieur de la cellule est effectuée par dégradation par le protéasome. Ce mécanisme de dégradation est diminué par l'augmentation de la concentration d'AMPc, responsable de l'augmentation de l'activité de l'enzyme pendant la nuit (Stehle et al., 2001) (Figure 7B).

Contrairement à la régulation de l'AANAT, l'activité de l'HIOMT serait modulée sur le long terme (sur plusieurs jours) par une stimulation noradrénergique nocturne liée à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques (Ribelayga et al., 1999).

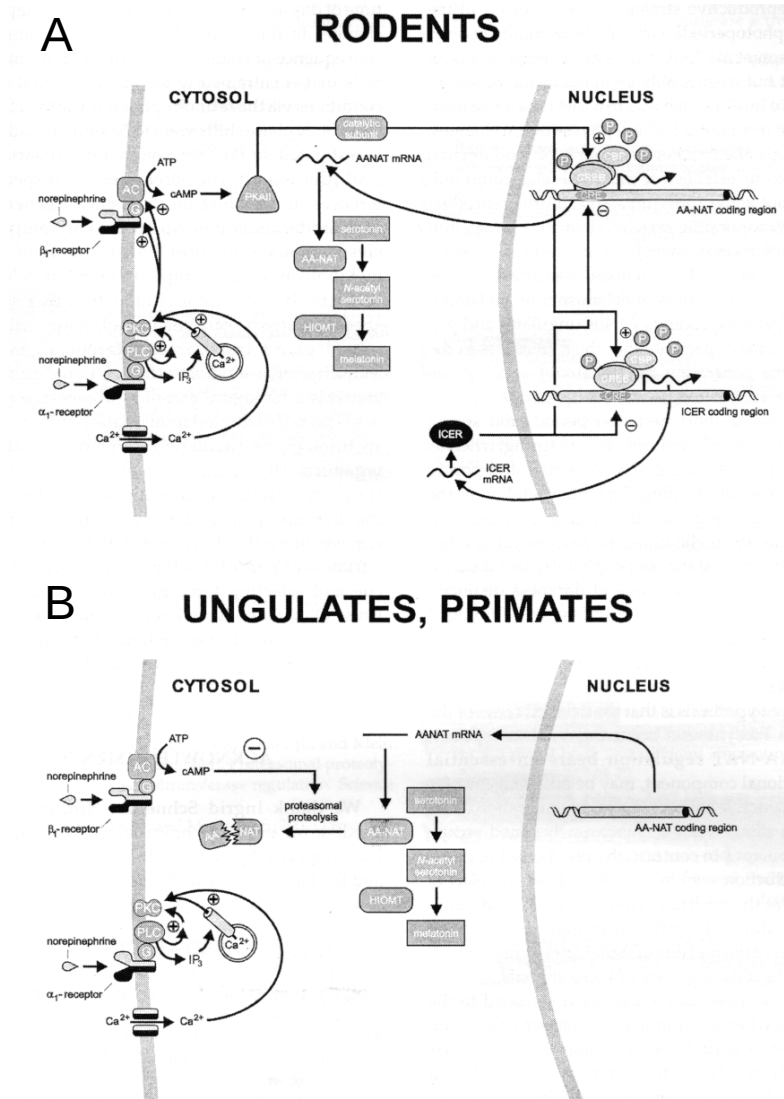


Figure 7 : Schéma comparatif de la régulation noradrénergique de l'activité AANAT dans les pinéaloctes de rat (A) et de bovin (B). AANAT : arylalkylamine N-acétyl-tranférase, AC : adénylate cyclase, CBP : protéine liant le CREB, CRE : élément de réponse liant l'AMPc, CREB : protéine liant le CRE, G : protéine liant le GTP, HIOMT : hydroxyindole-O-méthyltransférase, IP₃ : inositol tri-phosphate, PKAII : protéine kinase A de type 2, PKC : protéine kinase C, PLC : phospholipase C. D'après Stehle et al., Journal of Biological Rhythms, 2001, vol 16.

1.1.3. Synthèses locales de la mélatonine

En utilisant la technique de la RT-PCR, qui permet de détecter de faibles taux de transcrits d'AANAT et d'HIOMT, il a été possible de démontrer leurs présences dans des tissus autres que la glande pinéale. Des synthèses locales se produiraient au niveau de la rétine, du tractus gastro-intestinal ainsi que dans des cellules de la moelle osseuse (Pour revue: Hardeland et al., 2006; Stefulj et al., 2001). La mise en évidence des ARNm des enzymes de synthèse ainsi que la détection de la mélatonine elle-même indique d'autres sites de synthèses locales au niveau de la peau (Slominski et al., 2002), du thymus de rat fœtal (Jimenez-Jorge et al., 2005), des gonades (Tijmes et al., 1996) et des plaquettes (Champier et al., 1997). Cette mélatonine synthétisée localement est probablement impliquée, par une action paracrine, dans la régulation de nombreuses fonctions biologiques, comme par exemple la régulation du système immunitaire et du tractus gastro-intestinal.

1.1.4. Sécrétion de la mélatonine

La mélatonine est une hormone hautement lipophile, par conséquent aucun stockage n'est possible dans les lieux de synthèse. Le profil de sécrétion de l'hormone circulante reflète donc l'activité de sa synthèse par la glande pinéale. Le profil de sécrétion de la mélatonine reflète les durées respectives du jour et de la nuit. Ainsi, plus les jours sont courts (durée de la phase claire), plus la durée de sécrétion de la mélatonine est longue (durée de la phase sombre), et inversement (Figure 8). La durée nécessaire pour atteindre la concentration maximale de mélatonine varie selon les espèces. Trois grands groupes peuvent être distingués (Figure 9). Dans le groupe A, les niveaux de mélatonine restent faibles durant la première partie de la nuit, puis augmentent en milieu de nuit pour finalement diminuer à des taux faibles juste avant le début du jour. Dans ce groupe sont retrouvés le hamster Syrien, la souris, le rat ou encore la gerbille. Dans le groupe B, les niveaux de mélatonine augmentent d'abord lentement dès le début de la phase sombre pour atteindre un pic en milieu de nuit et ensuite diminuer pour retrouver des niveaux faibles avant l'aube. L'homme et le rat sont des espèces qui présentent ce profil de sécrétion de mélatonine. Dans le groupe C, la durée de sécrétion de la mélatonine est égale à la durée de la nuit. En effet, les taux de mélatonine atteignent leur maximum dès le début de la phase sombre, pour ne diminuer qu'au début du jour. Ces profils sont décrits chez le mouton, la chèvre et le hamster sibérien (Karsch et al., 1984). Les caractéristiques du rythme de sécrétion de la mélatonine varient donc en réponse aux changements de la durée du jour et donc de la nuit. L'implication de la mélatonine dans

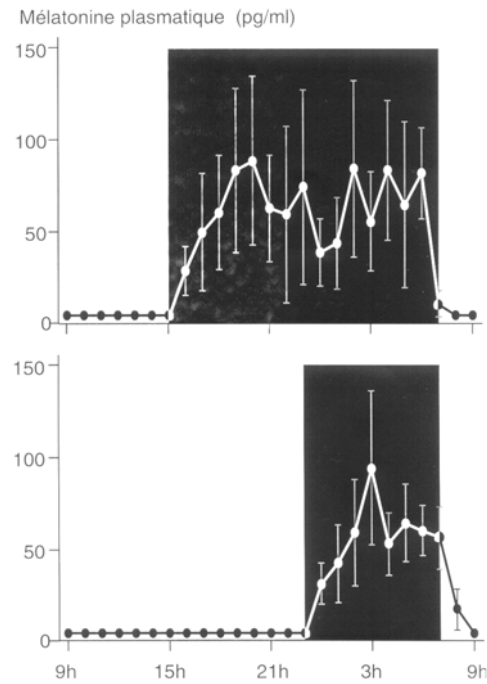


Figure 8 : Profils nycthémeraux de sécrétion de la mélatonine chez la chèvre pendant les jours courts (en haut) et les jours longs (en bas). Les cadres noirs représentent la nuit. D'après Malpaux *et al.*, *Productions Animales*, 1996, vol 9.

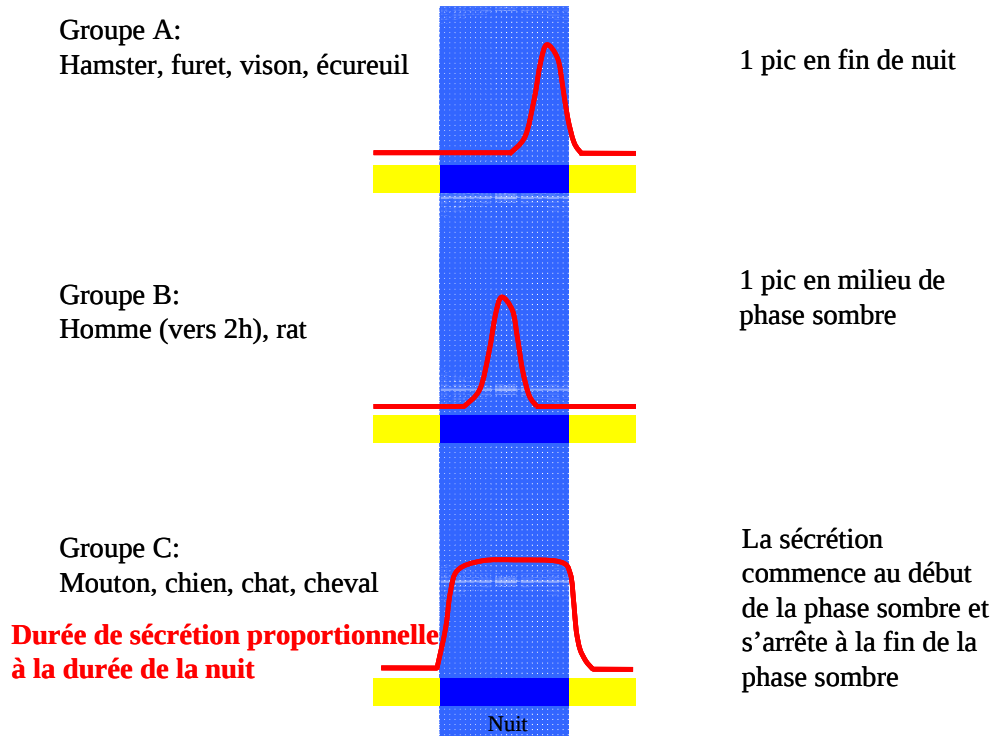


Figure 9: Représentation schématique des différents profils de sécrétion de mélatonine. Adapté d'après cours de Benoît Malpaux.

l'intégration de la photopériode est ainsi très importante pour l'induction des réponses physiologiques, notamment la mise en place de la saison de reproduction.

En plus du rythme endogène de sécrétion de la mélatonine, sa capacité de liaison à ses propres récepteurs varie au cours de la journée. L'information photopériodique traduite par la mélatonine peut influencer soit le niveau d'expression de ses récepteurs, soit leurs mécanismes transductionnels et/ou d'adressage aux compartiments cellulaires (Pour revue: Dubocovich et al., 2010).

1.1.5. Dégradation de la mélatonine

1.1.5.1. Dégradation hépatique

La mélatonine circulante possède une demi-vie très courte, de l'ordre de 30 min (Bechgaard et al., 1999; Waldhauser et al., 1984; Zarazaga et al., 1998). Chez l'homme, l'hormone est dégradée à plus de 90% dans le foie, dès le premier passage (Young et al., 1985). La mélatonine circulante est convertie en 6-hydroxy-mélatonine, principalement par l'isoforme CYP1A2 du cytochrome P450 (Skene et al., 2001). La 6-hydroxy-mélatonine est ensuite conjuguée à un groupement sulfate ou, de façon plus rare, à un acide glucuronique (Figure 10). Ces réactions de conjugaison permettent l'élimination dans les urines (Leone et al., 1987). Chez l'homme, le rythme de mélatonine est fréquemment évalué par un dosage de ce métabolite, puisque son profil de concentration dans les urines reflète celui de la mélatonine circulante.

1.1.5.2. Dégradation cérébrale

Le catabolisme de la mélatonine dans le cerveau est différent de celui observé au niveau hépatique. Le groupement pyrrole de la mélatonine est clivé. Le N¹-acétyl-N²-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK), premier produit de dégradation, subit une déformylation, par l'arylamine formidase ou l'hémopéroxydase, pour aboutir au N¹-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK) (Arendt, 1995; Rozov et al., 2003) (Figure 11).

Dans les tissus d'origine neuronale, comme la rétine et la glande pinéale, l'aryl acylamidase catalyse la désacétylation de la mélatonine en 5-méthoxy-tryptamine. Ensuite, ce composé est dégradé en suivant la voie des indoleamines et des catécholamines. Une mono-amine oxydase intervient alors pour former le 5-méthoxyindole acétaldéhyde. La dernière étape est soit une oxydation en acide 5-méthoxyindoleacétique, soit une réduction en 5-méthoxytryptophol (Grace et al., 1991).

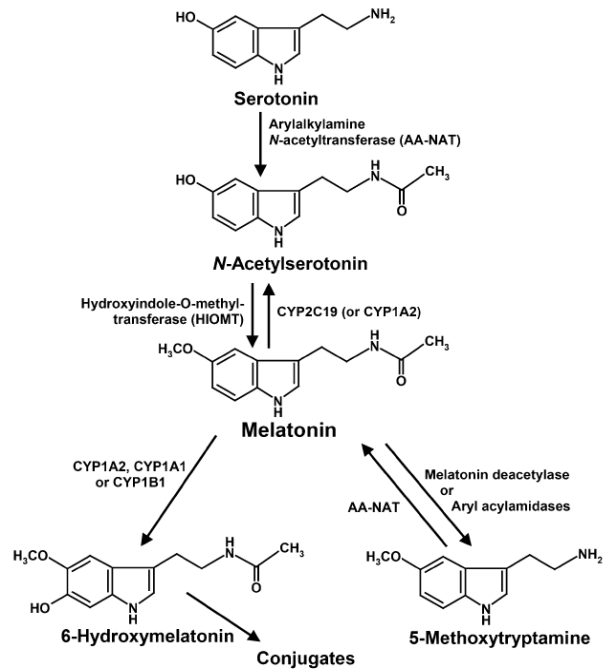


Figure 10 : Synthèse et catabolisme hépatique de la mélatonine. CYP: isoforme du cytochrome P450. D'après Pandi-Perumal et al., 2006

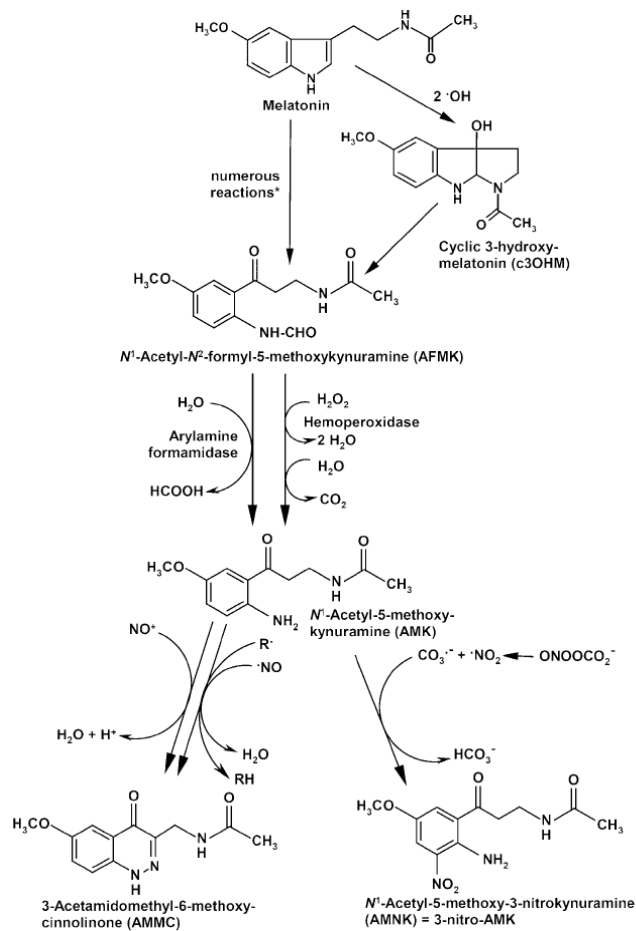


Figure 11 : Catabolisme cérébral de la mélatonine. D'après Pandi-Perumal et al., 2006

Ces métabolites produits dans le foie, 6-hydroxy-mélatonine, et dans le cerveau, l'AFMK et l'AMK, sont connus pour moduler l'activation des récepteurs mélatoninergiques. La 6-hydroxy-mélatonine empêche la liaison de la 2-[¹²⁵I]-iodo-mélatonine sur les récepteurs MT₁ et MT₂ (Dubocovich et al., 1997).

1.2. Effets de la mélatonine

L'effet le plus connu de la mélatonine concerne la régulation des rythmes biologiques aussi bien à l'échelle de la saison qu'à l'échelle de la journée avec le rythme circadien (Hardeland et al., 2006). Néanmoins d'autres rôles sont attribués à la mélatonine : des rôles anti-mitotiques et anti-oxydants, des rôles sur le système immunitaire, sur la dépression, sur le sommeil et sur le système cardio-vasculaire.

1.2.1. Effets physiologiques de la mélatonine sur les rythmes biologiques

1.2.1.1. Effet de la mélatonine sur la saisonnalité

Chez la plupart des animaux, la majorité des naissances se fait au printemps, saison où les conditions environnementales sont les plus favorables pour les petits (disponibilité des ressources, prédation, conditions climatiques). De ce fait, la période d'activité sexuelle dépend de la durée de gestation de chaque espèce. Par exemple, pour l'espèce équine, la gestation dure en moyenne 11 mois, l'activité sexuelle aura lieu par conséquent au printemps, tout comme chez les animaux dont la durée de gestation est très courte (quelques semaines à quelques mois) tels certains rongeurs (Figure 12). Les variations de la durée du jour sont reproductibles d'une année à l'autre. Elles sont traduites au niveau central par un rythme nyctéméral de sécrétion de mélatonine qui traduit la durée de la nuit au cours de l'année. Cet événement sert de repère physiologique du moment de l'année pour le système nerveux central. Les animaux dits photopériodiques utilisent cette information (augmentation ou diminution de la durée du jour et de la nuit) pour adapter leur physiologie et leur comportement aux changements saisonniers. La mélatonine joue donc un rôle primordial dans la fonction de reproduction chez les animaux saisonnés puisque chez les animaux pinéalectomisés le rythme endogène de reproduction est en libre-cours et devient désynchronisé entre individus, alors que l'apport de mélatonine exogène restaure la synchronisation du rythme de reproduction entre les animaux (Figure 13).

Les sites d'actions de la mélatonine pour le contrôle de la saisonnalité de la reproduction sont identifiés chez plusieurs espèces dans différentes structures cérébrales. Des études

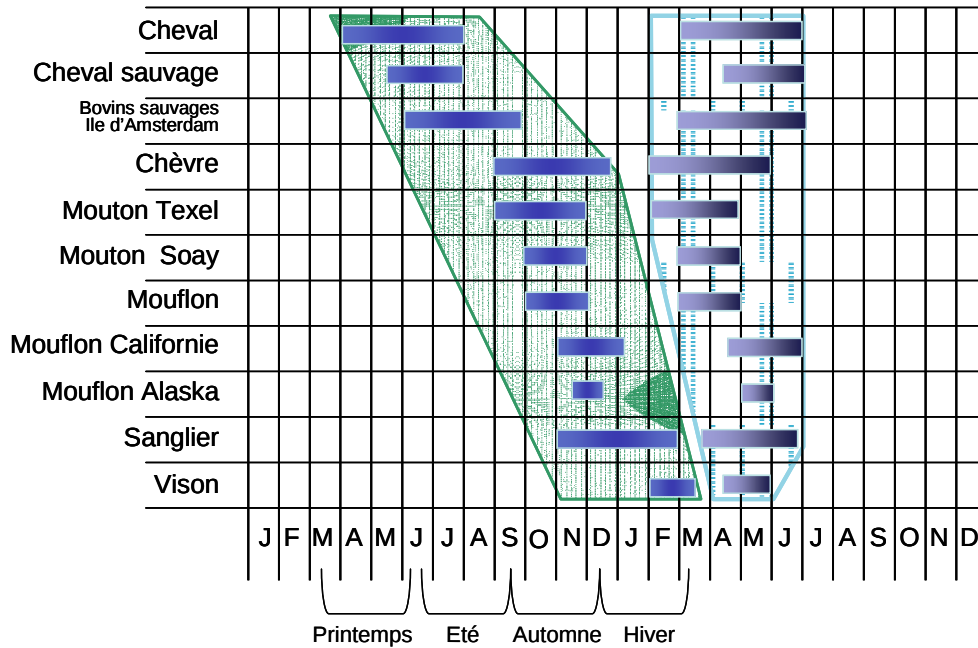


Figure 12 : Périodes d'accouplement et de naissance chez quelques mammifères sauvages européens (en vert: la saison sexuelle et la fécondation, en bleu: les naissances).

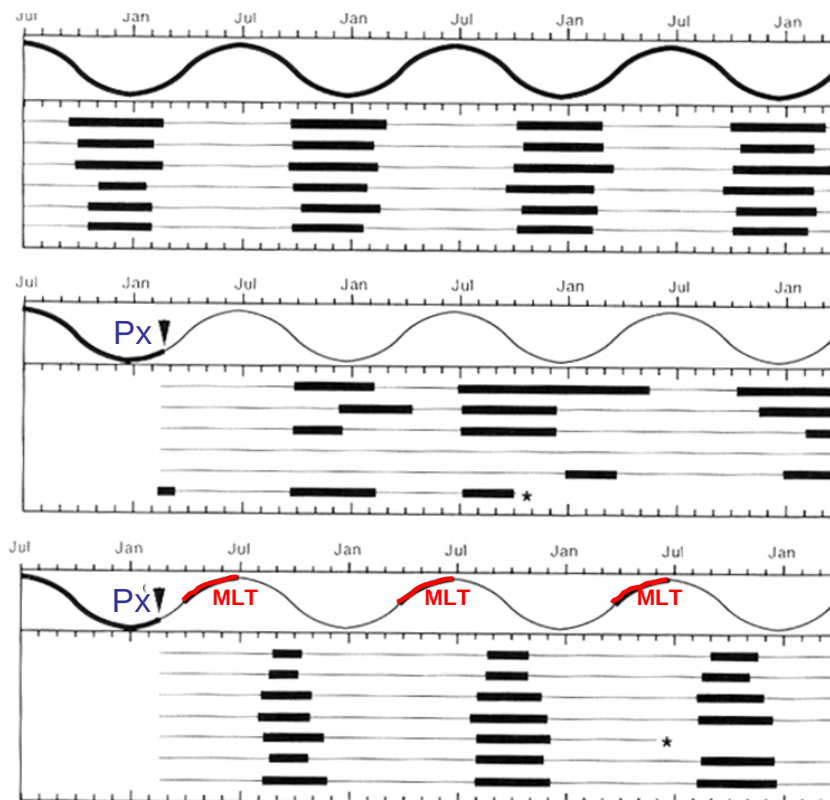


Figure 13 : Effet de la pinéalectomie sur la saisonnalité de la reproduction. Px : pinéalectomie, **MLT :** apport de mélatonine. Les flèches indiquent le moment de la pinéalectomie. Les barres noires correspondent à l'activité sexuelle. D'après Woodfill et al., 1992.

d'autoradiographies utilisant la 2-[¹²⁵I]-iodo-MLT sur tissus cérébraux révèlent l'existence de sites de liaison dans l'ensemble de l'hypothalamus. Deux sites de liaison sont communs à l'ensemble des espèces étudiées : la *pars tuberalis* (PT), partie la plus rostrale de l'adénohypophyse composée de cellules glandulaires entourant l'éminence médiane ainsi que les noyaux hypothalamiques (HPM pour hypothalamus medio-basal) (Malpaux et al., 1998; Masson-Pevet and Gauer, 1994; Vanecek, 1988a) (Figure 14). La mélatonine en agissant sur ces deux sites distincts affecte respectivement, la sécrétion de prolactine ainsi que la sécrétion des hormones gonadotropes.

i) action de la mélatonine au niveau de la PT :

Dans l'espèce ovine, après avoir déconnecté chirurgicalement l'hypothalamus de l'hypophyse, les profils de sécrétion de prolactine restent normaux en réponse à des changements photopériodiques ou à un traitement avec de la mélatonine (Lincoln and Clarke, 1994). Suite à ces observations, les sites de liaison pour la mélatonine de la PT ont été proposés pour contrôler la sécrétion de la prolactine puisque les cellules lactotrophes de la PT ne possèdent pas de récepteurs à la mélatonine. Ce serait donc les cellules de PT qui serviraient d'intermédiaire pour transmettre le message photopériodique à l'hypophyse via essentiellement des produits de sécrétion spécifiques à la PT, connus sous le terme générique de tubéraline. La mélatonine, en agissant directement sur les récepteurs MT₁ exprimés par la PT (Lincoln and Clarke, 1994), module plusieurs fonctions, comme l'activité gonadique, le phénomène de lactation ou encore la mue saisonnière (Duncan, 2007). De plus, des études récentes démontrent que la mélatonine régule la sécrétion de TSH (thyrotropin stimulating hormone) par les cellules endocrines de la PT. La TSH active ensuite la transcription de plusieurs gènes incluant la déiodinase 2 dans les tanocytes, cellules épendymaires spécialisées bordant le troisième ventricule cérébral (Dardente et al., 2010; Hanon et al., 2008; Nakao et al., 2008). La déiodinase 2 catalyse la conversion de la T₄, hormone thyroïdienne inactive en T₃, hormone thyroïdienne bioactive, qui à son tour, agit au niveau hypothalamique pour activer l'activité de reproduction dans de nombreuses espèces (Anderson et al., 2002; Anderson et al., 2003; Barrett et al., 2007; Billings et al., 2002; Yasuo et al., 2006). Ces travaux étayent l'hypothèse d'un rôle de la *pars tuberalis* comme site d'action de la mélatonine.

ii) action de la mélatonine au niveau de l'HPM :

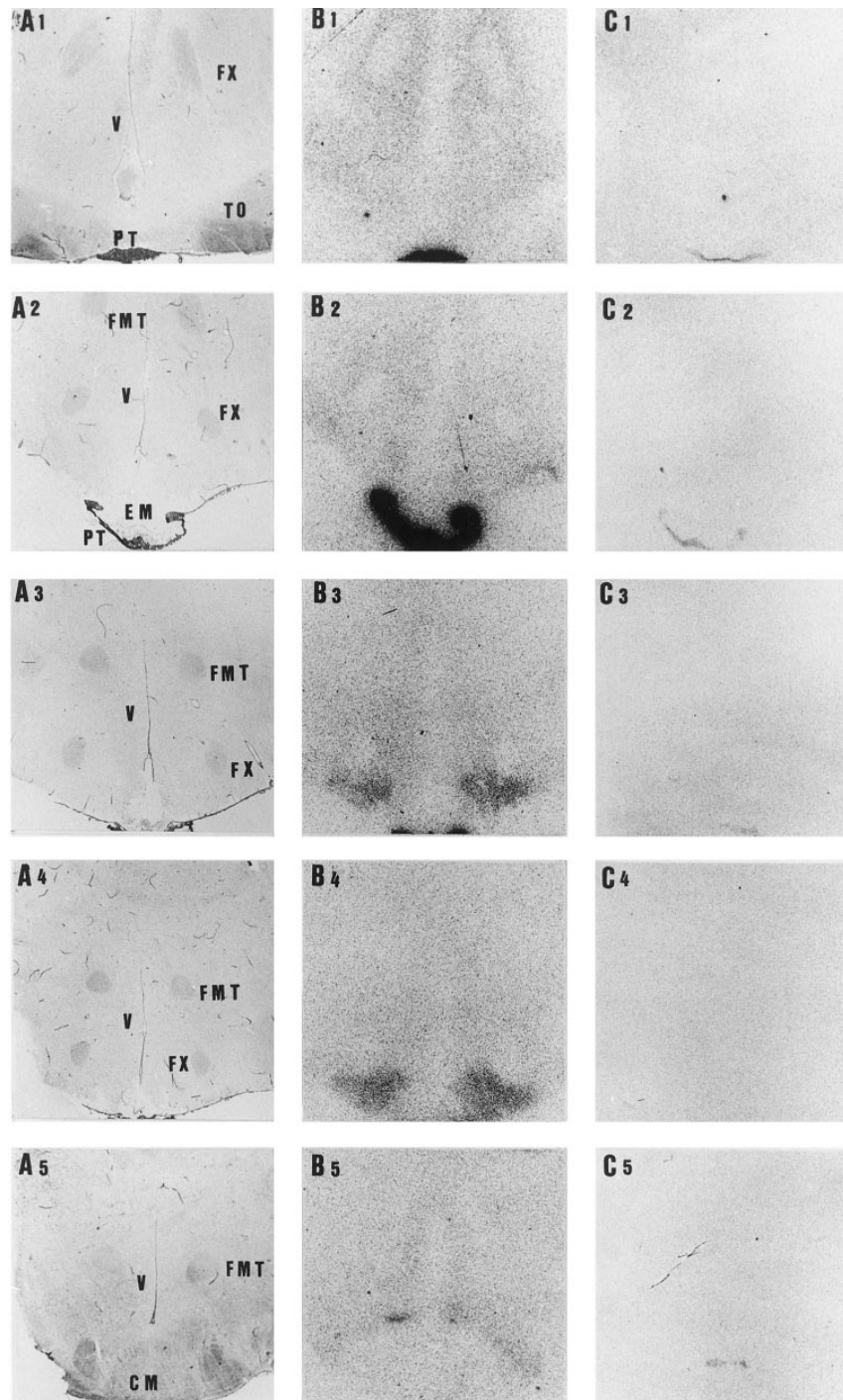


Figure 14: Sections coronales d'hypothalamus de mouton illustrant la distribution des sites de liaison de la mélatonine. De Haut en bas coupes de la plus rostrale à la plus caudale (1–5). *Colonne gauche (A)*, Coupes colorées au violet de Crésyl; *Colonne du milieu (B)*, autoradiographie de la liaison totale de l'iodomélatonine; *Colonne droite (C)*, liaison non spécifique; **V** : troisième ventricule, **FMT** : fasciculus mamillothalamicus, **Fx** : fornix, **TO** : tractus opticus, **CM** : corpus mamillare, **EM** : median eminence, **PT** : pars tuberalis. D'après Malpoux et al., 1998

La synthèse et la sécrétion des hormones gonadotropes, l'hormone lutéinisante ou LH (Luteinizing Hormone) et l'hormone folliculo-stimulante ou FSH (Folliculo Stimulating Hormone) sont sous le contrôle de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) sécrétée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Comme leur nom l'indique, ces hormones gonadotropes agissent directement au niveau des gonades pour moduler la stéroïdogénèse et la gamétogénèse. L'ovaire produit des stéroïdes sexuels, la progestérone et l'oestradiol, qui participent par des rétrocontrôles hypothalamiques et hypophysaires à la régulation de la sécrétion de GnRH puis de LH et FSH tout au long de l'année. La photopériode induit des changements de l'activité sexuelle à travers des modifications de sécrétion des hormones gonodotropes, LH et FSH. L'action de la mélatonine peut affecter les trois niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Seule l'action de la mélatonine au niveau de l'hypothalamus sera décrite dans ce paragraphe en raison de son rôle majeur. L'hypothalamus est le siège du processus neuronal du contrôle de la saisonnalité de la reproduction. Des sites de liaison de la mélatonine ont été identifiés dans de nombreux noyaux hypothalamiques, en particulier l'hypothalamus prémammillaire (HPM) (Malpaux et al., 1998) chez la brebis (Figure 14) et l'hypothalamus dorsomédian (HDM) chez le hamster (Maywood et al., 1996). Des expériences utilisant des micro-implants de mélatonine et/ou des approches neurochirurgicales montrent l'importance de ces aires hypothalamiques dans la synchronisation de la saisonnalité de la reproduction (Malpaux et al., 1998; Maywood et al., 1996). De plus, l'administration de mélatonine au niveau de la PT de brebis en anoestrus n'a pas d'effet sur les niveaux de LH, alors que la même approche dans l'HPM mène à une augmentation des niveaux de LH dans les 45 à 60 jours, suggèrent que l'HPM est nécessaire à la transduction du signal photopériodique vers le système neuronal contrôlant dans la reproduction. Dans plusieurs espèces, un traitement mélatoninergique induit une augmentation de l'immunoréactivité des corps cellulaires des neurones à GnRH dans l'hypothalamus, ainsi qu'une augmentation de la densité des cellules contenant du GnRH dans l'éminence médiane (Glass, 1986) (Figure 15). Chez le vison, des explants d'hypothalamus et de PT sont incubés *in vitro* pendant 8 ou 16h avec de la mélatonine, pour mimer respectivement les jours longs ou les jours courts. Une quantité plus importante de GnRH est sécrétée par les explants stimulés par des conditions mimant les jours longs (Messenger et al., 1999). Des études *in vivo* ont permis de vérifier l'effet de la saison et de la mélatonine sur la libération de GnRH. Chez les brebis, le GnRH est directement mesuré dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (Caraty et al., 1995). La fréquence des pulses de

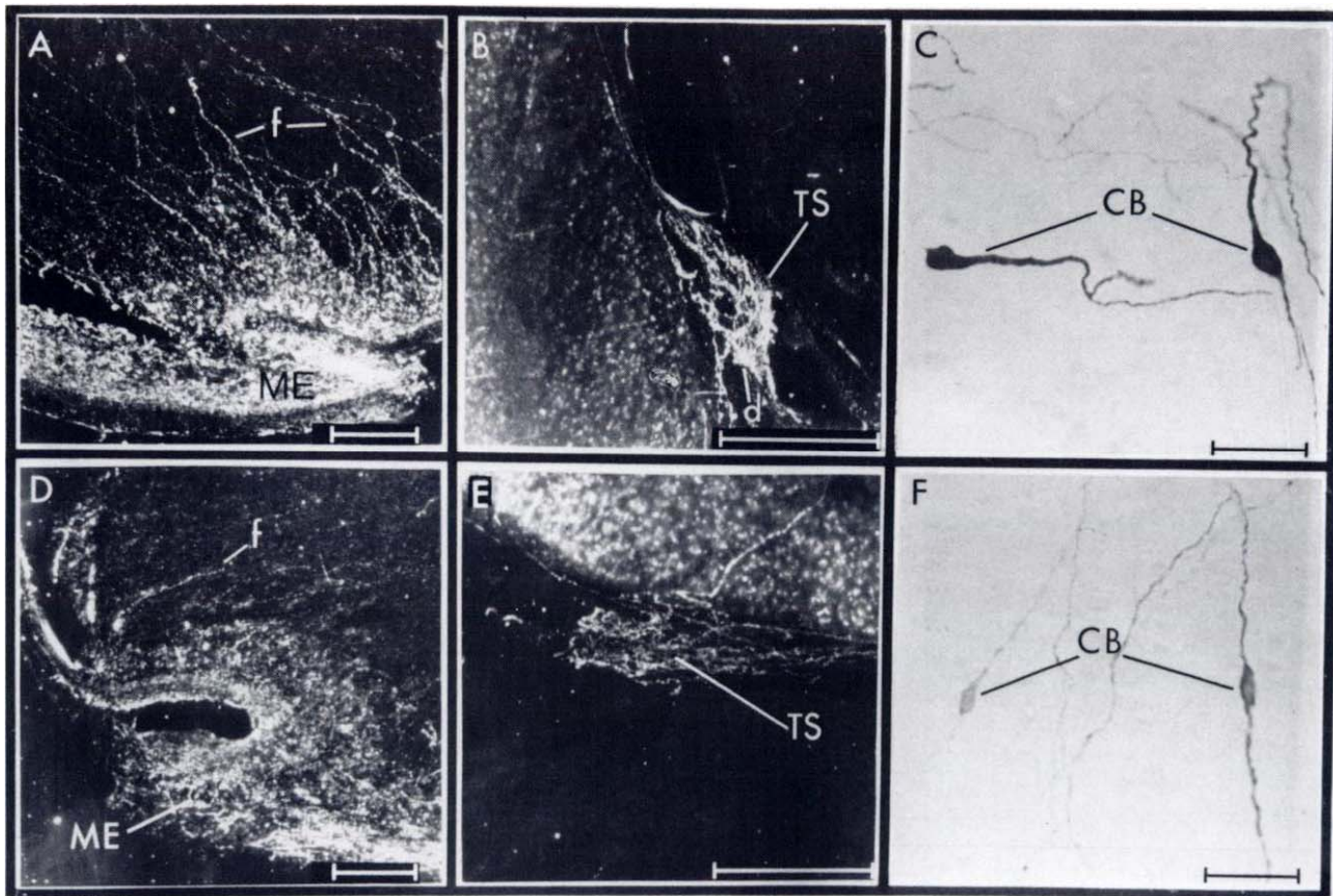


Figure 15 : Immunoréactivité des corps cellulaires des neurones à GnRH dans l'hypothalamus et l'éminence médiane, chez la souris *P. leucopus*. A-C : sections parasagittales de l'hypothalamus basal (A), du noyau triangulaire du septum (B), et de l'aire préoptique médiane (C) d'animaux exposés à une photopériode courte ; D-F : sections parasagittales de l'hypothalamus basal (D), du noyau triangulaire du septum (E), et de l'aire préoptique médiane (F) d'animaux exposés à une photopériode longue ; **CB**: corps cellulaires, **f**: Fibres à GnRH, **ME**: éminence médiane, **TS**: noyau triangulaire du septum. Les barres de calibrations: A, B, D, E = 125 μ m et C, F = 40 μ m. (D'après Glass, 1986)

GnRH en anoestrus ainsi que pendant la phase lutéale de l'oestrus est faible (1 pulse/12h). En saison de reproduction, la fréquence des pulses augmente significativement (8 pulses/ 6h) (Barrell et al., 1992; Viguie et al., 1995). Les brebis ovariectomisées avec implant d'oestradiol, placées en jours courts, voient la fréquence de leurs pulses de GnRH augmenter. La sécrétion pulsatile de LH est stimulée 40 à 60 jours après le début du traitement photopériodique ce qui correspond au déclenchement de l'ovulation chez des femelles entières (Karsch et al., 1984). Toutes ces études indiquent un rôle de la mélatonine sur les neurones à GnRH mais cet effet n'est pas direct et implique un réseau neuronal (stéroïdes (Bittman et al., 1985), catécholamines (Havern et al., 1994; Thiery et al., 1995), sérotonine (Le Corre and Chemineau, 1993), opioïdes (Aurich et al., 1994; Lincoln et al., 1987), NPY (Tillet et al., 1989), acides aminées excitateurs (Brann and Mahesh, 1994)).

1.2.1.2.Effet de la mélatonine sur les rythmes circadiens

La première mise en évidence de l'effet de la mélatonine sur les rythmes circadiens a été faite par Redman et Armstrong en 1983 (Figure 16). L'activité en libre cours de rats, mesurée en obscurité constante, est entraînée par une injection journalière de mélatonine. Cette synchronisation du rythme n'est obtenue que lorsque l'injection de mélatonine coïncide avec le début de la nuit subjective (Redman et al., 1983). Quand les injections cessent, les animaux retrouvent une activité en libre cours, avec une période différente de 24h. La mélatonine entraîne les rythmes circadiens dans plusieurs espèces de rongeurs, mais le rôle synchroniseur de la mélatonine comme synchroniseur est débattu chez le hamster syrien. La mélatonine, apportée par infusion prolongée pendant la journée, est capable d'entraîner un rythme de l'activité locomotrice chez des hamsters syriens pinéalectomisés. La mélatonine affecterait donc indirectement ou directement le fonctionnement de l'horloge biologique (Schuhler et al., 2002). L'effet chronobiologique de la mélatonine exogène sur les espèces de rongeurs nocturnes et diurnes est bien établi avec une fenêtre de sensibilité pour la mélatonine exogène située au moment des transitions lumière/obscurité (Slotten et al., 2002).

Chez l'homme, la mélatonine est utilisée pour rétablir le rythme circadien suite à un décalage horaire (Wynn and Arendt, 1988) ou à des conditions de travail décalé (3 x 8). Des études montrent un effet positif de la prise de mélatonine sur les effets « secondaires » liés au décalage horaire, comme la perte de sommeil et la diminution de la vigilance (Herxheimer, 2005). Le caractère nocturne de la sécrétion de mélatonine a conduit à considérer cette

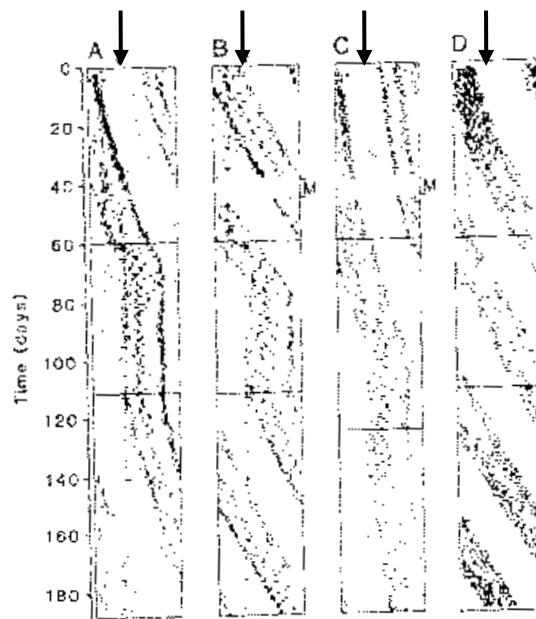


Figure 16: Tracé sur 24h de l'activité de trois rats recevant des injections journalières de mélatonine (A, B et C) et d'un rat recevant une injection de solution contrôle (D). Les lignes horizontales délimitent les enregistrements avant, pendant et après les injections. Les flèches indiquent le moment des injections et le M indique des données manquantes. (D'après Redman et al. 1983)

hormone comme un hypnotique naturel, ou comme une molécule capable de moduler le sommeil. L'effet hypnotique de la mélatonine est controversé. En comparant des sujets sains et des sujets insomniaques, Brzezinski et ses collaborateurs (Brzezinski et al., 2005), concluent à un effet significatif mais minime de la mélatonine sur la latence d'apparition, l'efficacité et la durée du sommeil. Une autre étude (Agency for Healthcare research and Quality de l'Université d'Alberta) conclut sur le peu d'intérêt de la mélatonine comme promoteur de sommeil, sauf dans le cas particulier des insomnies par retard de phase. Un traitement mélatoninergique n'est absolument pas adapté à l'insomnie des personnes âgées, causée par une diminution de l'amplitude du rythme de mélatonine. Ce phénomène est probablement lié à la calcification de la glande pinéale liée à l'âge (Schmid, 1993). De plus, chez les animaux de laboratoires, essentiellement nocturnes, le pic de production de mélatonine est également nocturne, bien que les animaux soient en pleine activité, démontrant que la mélatonine n'est pas une substance hypnotique ; elle ne régite pas le sommeil, mais la succession des phases diurnes et nocturnes.

1.2.2. Effets physiologiques de la mélatonine sur d'autres fonctions biologiques

1.2.2.1. Effets activateurs sur le système immunitaire

Des rats pinéalectomisés ne peuvent pas générer de réponse immunitaire complète suite à, par exemple, une transplantation de peau (Jankovic et al., 1970). Plus récemment, il a été mis en évidence que de la mélatonine était produite au niveau des lymphocytes (Pour revue: Carrillo-Vico et al., 2005) et que cette production était fortement liée à la sécrétion de l'interleukine-2 (IL-2) (Carrillo-Vico et al., 2004). Les récepteurs mélatoninergiques sont exprimés par les lymphocytes et semblent être impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire (Guerrero and Reiter, 2002; Skwarlo-Sonta et al., 2003) (Figure 17). Le luzindole, antagoniste mélatoninergique, bloque la prolifération lymphocytaire induite par la mélatonine, aussi bien chez la souris sauvage que chez la souris invalidée pour le gène MT_1 . Cet effet semble être directement relayé par les récepteurs MT_2 (Drazen and Nelson, 2001).

Les effets de la mélatonine sur le système immunitaire sont dépendants de la concentration de celle-ci. Par exemple, la prolifération des lymphocytes et des cellules T est inhibée par des concentrations importantes de mélatonine (1mM) (Konakchieva et al., 1995). A des concentrations physiologiques de mélatonine, la prolifération des cellules T ainsi que la synthèse de cytokines pro-inflammatoires sont accélérées (Caroleo et al., 1992).

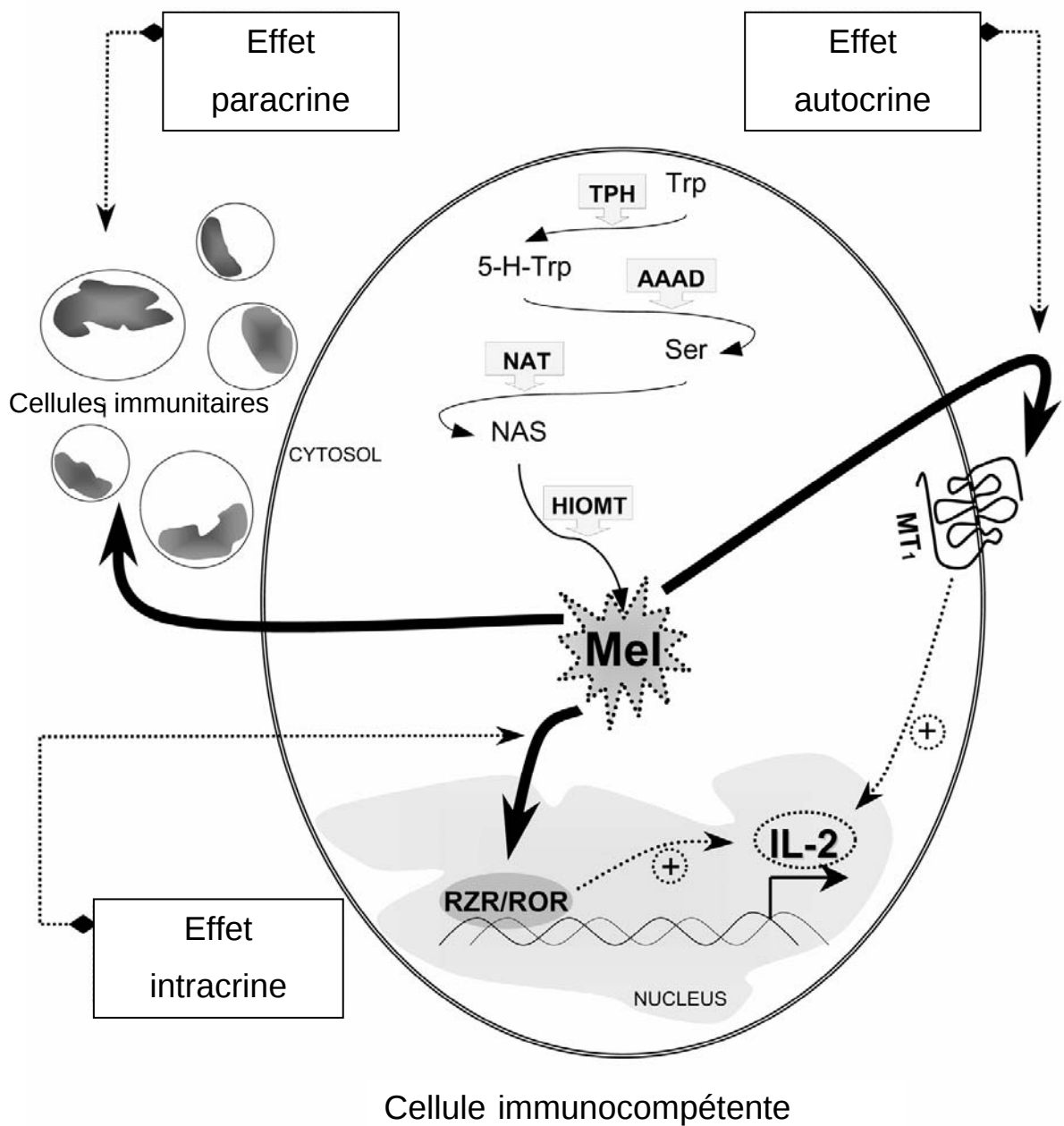


Figure 17: Représentation schématique du mode d'action intracrine, autocrine et paracrine de la mélatonine sur le système immunitaire.

Trp: Tryptophane, **TPH:** Tryptophane Hydroxylase, **5-H-Trp:** 5-hydroxy-tryptophane, **AAAD:** L-amino-acide aromatique decarboxylase ou tryptophane décarboxylase, **Ser:** Sérotonine, **NAT:** N-acétyl-transférase, **NAS:** N-acétyl-sérotonine, **HIOMT:** hydroxyindole-O-méthyltransférase, **Mel:** Mélatonine, **MT1:** récepteur MT1, **IL-2:** interleukine 2, **RZR/ROR:** récepteurs nucléaires RZR/ROR. D'après Carrillo-Vico, 2004.

1.2.2.2.Effets sur le système cardio-vasculaire et sur la température corporelle

De nombreuses études ont montré le rôle de la mélatonine dans la régulation du système cardio-vasculaire (Krause et al., 1999). Il semblerait que la vasodilatation des artères induite par la mélatonine et l'augmentation de la pression sanguine joueraient un rôle dans l'action hypothermique de l'hormone (Krauchi et al., 1997). Chez l'homme, le pic nocturne endogène de mélatonine est corrélé avec une augmentation de la température corporelle (Cagnacci et al., 1992) et avec une réduction de la pression sanguine ((Reiter et al., 2009b; Simko and Pechanova, 2009)

1.2.2.3.Effets anti-oxydants et anti-mitotiques

Les effets anti-oxydants de la mélatonine ont été initialement décrits en 1993 puis confirmés en 2002 par Tan et ses collaborateurs (Reiter et al., 2002). En plus de sa capacité à neutraliser les radicaux libres, la mélatonine capte d'autres agents d'oxydation tels que les anions peroxy-nitreux, les singlets d'oxygène, les radicaux hydroxyle et l'oxyde nitreux (Reiter et al., 2009a). Il apparaît donc que la mélatonine ainsi que certains de ses métabolites sont capables de protéger les cellules du stress oxydatif (Figure 18). L'oxygène est le précurseur de nombreux radicaux libres. Les mitochondries, sièges de la chaîne respiratoire, contribuent à une production massive de radicaux libres. Dans une culture d'astrocytes de rat, Jou et ses collaborateurs (Jou et al., 2004) observent que la mélatonine interrompt la formation des radicaux libres et d'autres agents toxiques. De plus, les changements morphologiques (modifications de la membrane plasmique, condensation du noyau, augmentation du volume des mitochondries) caractéristiques du stress oxydatif, pouvant entraîner la mort cellulaire, sont réduits en présence de mélatonine.

Cette propriété anti-apoptotique de la mélatonine est intéressante dans le système nerveux central, compte tenu du fait que la majorité des maladies neuro-dégénératives sont dues à une dérégulation de la mort cellulaire. La mélatonine inhibe la cascade moléculaire aboutissant à l'apoptose, réduit la perte neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson (Chetsawang et al., 2009; Kaur and Ling, 2008) et de la maladie d'Alzheimer (Olcese et al., 2009; Pappolla et al., 1997; Zhou et al., 2008). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, un dysfonctionnement des mitochondries est observé. Une étude récente montre qu'un traitement d'un mois par la mélatonine diminue l'apparition de la protéine beta-amyloïde dans les mitochondries des souris utilisées comme modèle de la maladie d'Alzheimer (Dragicevic, 2011).

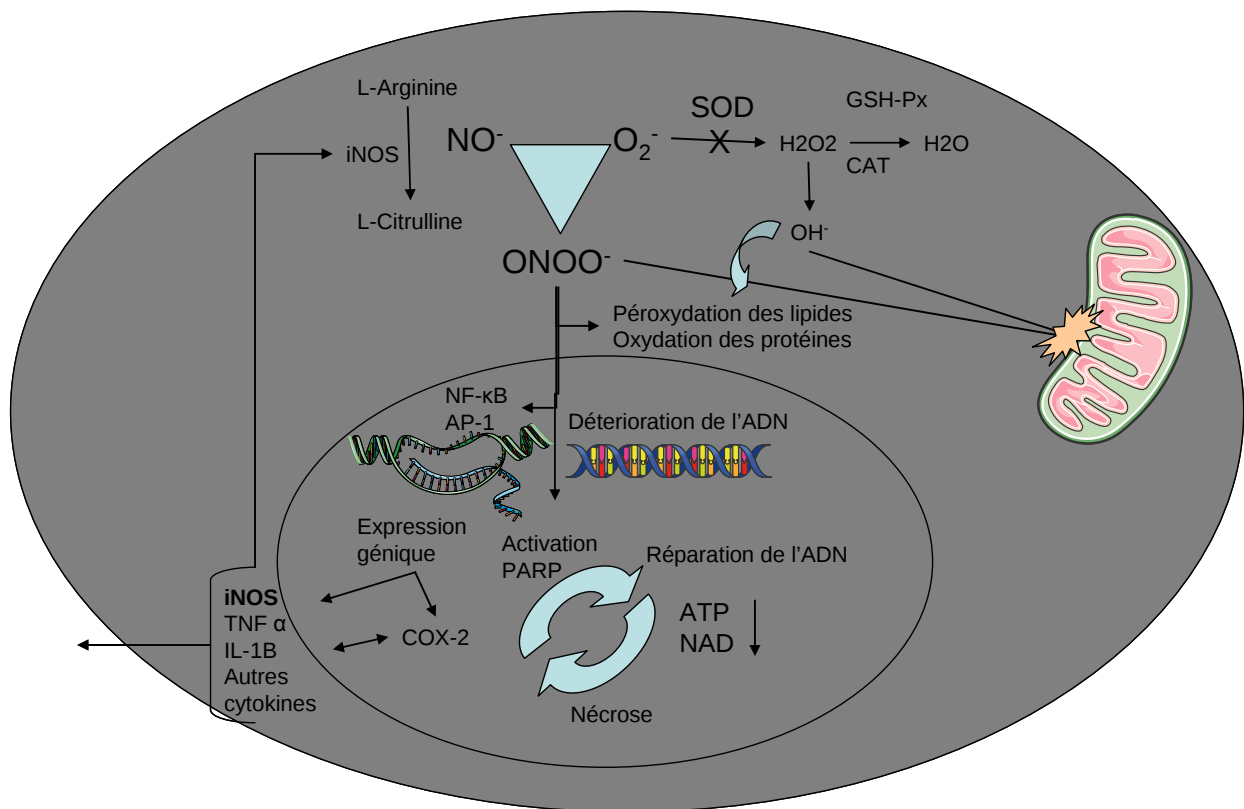


Figure 18 : Représentation schématique du stress oxydatif. La mélatonine est une molécule unique qui possède des effets bénéfiques sur l'ensemble des étapes de ce processus pathophysiologique. La mélatonine bloque la production de cytokines pro-inflammatoires en réduisant la translocation dans le noyau des facteurs de transcription (NF- κ B et AP-1) et elle inhibe directement iNOS et l'enzyme inflammatoire COX-2. Le mode d'action de mélatonine atténue le stress oxydatif et réduit l'inflammation. La mélatonine préserve l'énergie cellulaire notamment en prévenant les mitochondries du stress nitro-oxydatif.

ONOO⁻ : anion péroxynitreux, **O₂⁻** : superoxyde, **NO** : oxyde nitreux, **iNOS** : oxyde nitrique synthase inductible, **SOD** : superoxyde dismutase, **H₂O₂** : peroxyde d'hydrogène, **H₂O** : monoxyde de dihydrogène, **OH⁻** : ion hydroxyde, **GSH-Px** : glutathione peroxydase, **CAT** : catalase, **NF- κ B**, **AP-1** : facteurs de transcription, **TNF α** , **IL-1 β** : produits pro-inflammatoires, **NAD⁺** : nicotinamide adénine dinucléotide, **PARP** : poly-(ADP-ribose) polymérase. D'après Korkmaz et al., 2009

Depuis quelques années, il a été suggéré que la mélatonine aurait un rôle dans l'inhibition de la progression des cancers. La plupart des tumeurs se développent suite à une lésion irréversible de l'ADN. Les responsables de ces dégâts sont souvent les radicaux libres (Cerutti, 1994). Puisque la mélatonine neutralise les radicaux libres, elle pourrait par conséquent protéger l'ADN des dommages de ceux-ci (Assayed and Abd El-Aty, 2009; Karbownik and Reiter, 2000). En plus de ces propriétés protectrices, la mélatonine pourrait participer à la réparation de l'ADN endommagé (Sliwinski et al., 2007), mais aussi à l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales et des métastases (Cos and Sanchez-Barcelo, 2000) et à l'augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses (Sainz et al., 2003). Ces actions anti-prolifératives, pro-apoptotiques et anti-métastases, permettent d'attribuer à la mélatonine des effets limitant l'initiation des tumeurs cellulaires et par conséquent la fréquence/survenue/apparition des cancers. Il faut tout de même rester prudent quant à cette activité oncostatique de la mélatonine, car d'une part, les mécanismes d'action sont encore mal compris et d'autre part, les doses utilisées pour observer ces effets sont supra-physiologiques.

1.2.2.4.Effets sur la dépression

Des études ont mis en évidence des taux faibles de mélatonine chez les patients bipolaires ou atteints de dépression majeure (Srinivasan et al., 2006). Chez le rat, l'administration de mélatonine exogène améliorerait l'état des animaux suite à un stress chronique (Papp et al., 2003). L'agomélatine, agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ et antagoniste des récepteurs de la sérotonine 5HT_{2C}, possède des propriétés anti-dépressives (Bertaina-Anglade et al., 2006; Lemoine et al., 2007). Les études cliniques sur des patients atteints de dépression majeure montrent que les syndromes de la dépression sont significativement diminués avec l'agomélatine en comparaison avec le placebo. Il semble que l'agomélatine soit aussi efficace que les autres traitements anti-dépresseurs, mais avec moins d'effets secondaires (Ghosh and Hellewell, 2007; Olie and Kasper, 2007).

D'autres formes de dépressions existent, dont les dépressions saisonnières. Celles-ci correspondent à des troubles de l'humeur qui apparaissent communément entre l'équinoxe d'automne et celui du printemps, accompagnés notamment de troubles du sommeil et de perte d'appétit. Initialement, ce type de dépression était traité par l'application d'une lumière vive, dont l'intensité est supérieure à 2500 lux, tôt le matin et en début d'après-midi. Il a été montré que l'application de lumière vive le matin garantissait de meilleurs résultats que celle appliquée l'après-midi. Les patients atteints de dépression saisonnière connaîtraient un

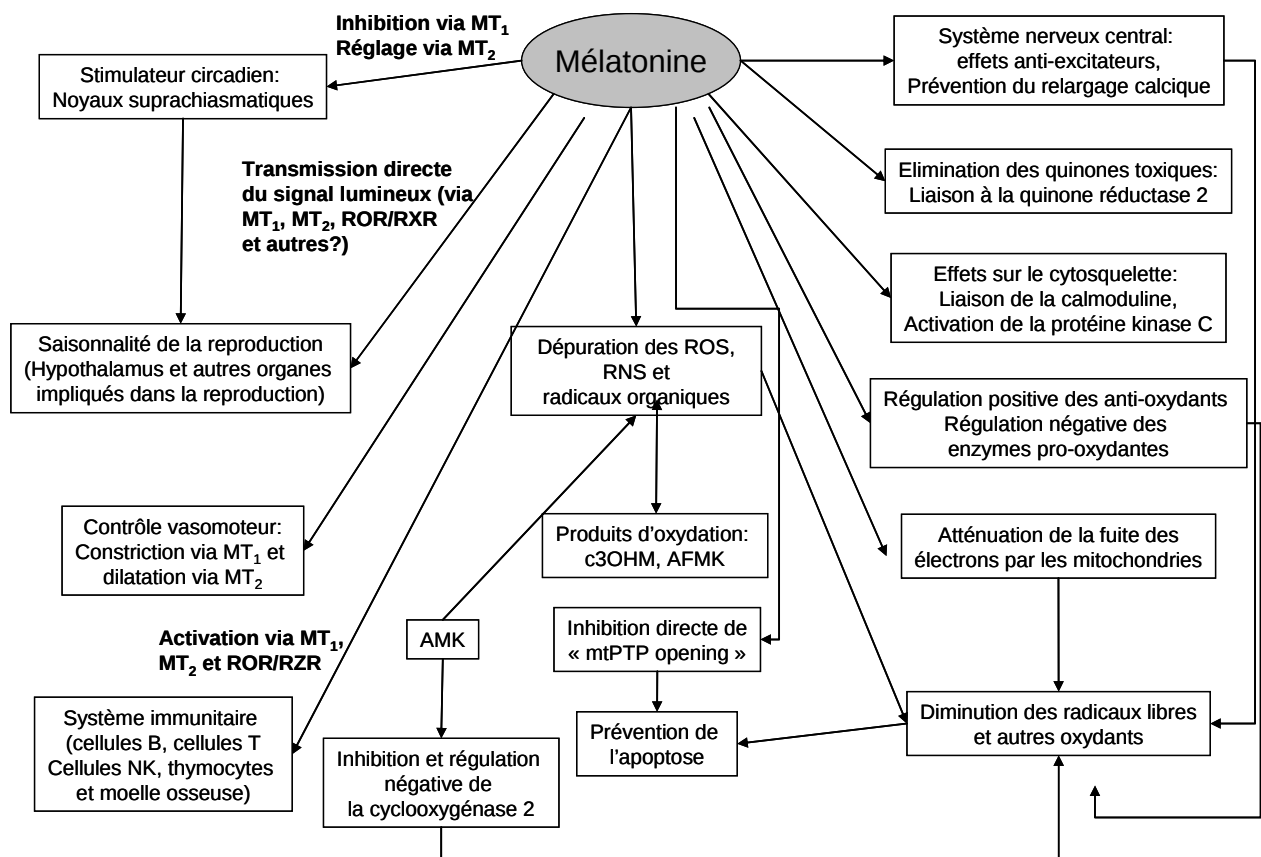


Figure 19 : Actions majeures de la mélatonine. AFMK: N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine, AMK: N¹-acetyl-5-methoxykynuramine, c3OHM: 3-hydroxymélatonine cyclique, MT₁ et MT₂: sous-type 1 et 2 des récepteurs membranaires de la mélatonine, mtPTP: pore mitochondriale de transition membranaire, ROR/RZR: récepteurs nucléaires de la super-famille des acides rétinoïques, ROS: Espèces réactives de l'oxygène, RNS: Espèces réactives du nitrogène. D'après Pandi-Perumal et al., 2006.

décalage de phase. Cette hypothèse de décalage de phase propose que, l'application de lumière vive les matins d'hiver induirait une avance de phase du rythme circadien (Lewy et al., 2006) réduisant ainsi les symptômes de la dépression. La mélatonine étant un signal physiologique de l'obscurité est utilisé comme marqueur de phase. Il semblerait qu'une majorité de patients atteints de dépression saisonnière présente une durée de sécrétion de mélatonine prolongée l'hiver (Wehr et al., 2001). L'utilisation matinale de la lumière peut réduire les symptômes dépressifs en inhibant la sécrétion de mélatonine et en synchronisant le rythme circadien et la lumière ambiante. Plusieurs causes de la dépression saisonnière sont admises : la diminution de l'exposition à la lumière pendant l'hiver, la diminution de la capacité à convertir la lumière en signal physiologique et la difficulté/vulnérabilité à réguler ses émotions (Pour revue: Workman and Nelson, 2010).

La mélatonine possède une myriade d'effets. Il n'est pas possible de les décrire tous dans ce manuscrit. Un schéma exhaustif des principaux rôles de celle est présenté (Figure 19).